

氏名	前川 哲弥
授与した学位	博士
専攻分野の名称	理学
学位授与番号	博甲第3873号
学位授与の日付	平成21年 3月25日
学位授与の要件	自然科学研究科 生命分子科学専攻 (学位規則第5条第1項該当)
学位論文の題目	Insulin-like growth factor binding protein-3 and transforming growth factor- α gene expression in mouse endometrial cells (マウス子宮内膜細胞におけるインスリン様成長因子結合タンパク質3およびトランスフォーミング成長因子 α の発現)
論文審査委員	教授 高橋 純夫 教授 酒井 正樹 教授 坂本 竜哉

学位論文内容の要旨

細胞増殖の制御機構には、内分泌制御系と組織内で産生される成長因子により制御される局所性制御系がある。哺乳類の子宮は、ホルモン依存性の増殖制御機構を調べるうえで優れたモデルである。子宮内膜は、単層の上皮細胞とそれを取り囲む間質細胞によって構成される。子宮内膜上皮細胞は発情ホルモンによって増殖が促進され、子宮内膜間質細胞は発情ホルモンと黄体ホルモンによって増殖が促進される。

発情ホルモンや黄体ホルモンによる子宮内膜細胞の増殖制御には、成長因子が関与していることが推察されてきた。インスリン様成長因子1 (IGF1) やトランスフォーミング成長因子 α (TGF α) は、マウス子宮において発現し、子宮内膜の上皮細胞と間質細胞の増殖を促進することが報告されている。したがって、IGF1 および TGF α は子宮内膜細胞の増殖を仲介する因子であると考えられる。IGF1 に結合するインスリン様成長因子結合タンパク質(IGFBP) には6種類のサブタイプがあり、生体内ではIGFBP3が最も発現量が多い。子宮内膜におけるIGFBP3の役割や発現制御については不明な点が多い。本研究では、内分泌制御系と局所性制御系の関連を明らかにするために、IGFBP3やTGF α に注目し、マウスの子宮内膜細胞における役割と発現制御について解析を行った。

子宮内膜上皮細胞と間質細胞の両細胞において、IGF1はDNA合成を促進したが、IGFBP3はIGF1によるDNA合成の促進を抑制した。間質細胞に発情ホルモンであるestradiol-17 β (E2)を投与すると、*Igf1* mRNAの発現が増加し、*Igfbp3* mRNAの発現量が減少した。これらの結果から、子宮内膜間質細胞において、発情ホルモンはIGF1の発現を高めると同時にIGFBP3の発現を抑えることによって、IGF1の増殖促進作用を増強すると考えられる。

間質細胞にE2または黄体ホルモンのprogesterone (P4)を投与すると、*Tgfa* mRNAの発現量は増加したが、両者を同時投与すると*Tgfa* mRNAの発現量は変化しなかった。TGF α 投与によって上皮細胞と間質細胞のDNA合成が促進され、E2とP4の同時投与においても同じように間質細胞のDNA合成が促進された。しかし、抗TGF α 抗体によってTGF α の作用を阻害しても、E2とP4によるDNA合成の促進は抑えられなかった。また、間質細胞においてTGF α 投与は*Igfbp3* mRNAの発現を減少させた。さらに、細胞外マトリックスを分解するmatrix metalloproteinase (MMP)の発現を調べたところ、TGF α は*Mmp9* mRNAの発現を減少させ、*Mmp3* mRNAの発現を増加させた。

間質細胞に上皮成長因子受容体阻害剤のAG1478を投与すると、TGF α による*Igfbp3* mRNA発現の抑制は回復したが、E2による*Igfbp3* mRNA発現の抑制は影響を受けなかった。一方、発情ホルモン受容体阻害剤のICI 182780を投与すると、E2ならびにTGF α による*Igfbp3* mRNA発現の抑制も回復した。

以上の結果から、発情ホルモンは増殖促進因子であるIGF1の発現を高めるとともに、増殖抑制因子である*Igfbp3* mRNAの発現を抑えることにより、IGF1の増殖促進作用を促進すると考えられる。TGF α は発情ホルモンによって発現が誘導され、IGFBP3やMMP3、MMP9の発現を調節することが分かった。特に、IGFBP3の発現制御においては発情ホルモン受容体がリガンド非依存性に関与している可能性が示唆された。これらのことから、発情ホルモンは直接的にIGF1システムを刺激するとともに、TGF α を介して間接的にIGF1システムを刺激することで、細胞増殖を促進すると考えられる。

論文審査結果の要旨

マウス子宮内膜細胞の増殖は性ステロイドホルモンの発情ホルモンと黄体ホルモンによって制御されている。子宮内膜に発現するインスリン様成長因子 1 (IGF1) やトランスフォーミング成長因子 α (TGF α)は、子宮内膜の上皮細胞と間質細胞の増殖を促進することが報告され、性ステロイドホルモンによる子宮内膜細胞の増殖を仲介する因子であると考えられる。IGF1 に結合するインスリン様成長因子結合タンパク質 3(IGFBP3) は子宮内膜で発現しているが、子宮内膜における役割や発現制御については不明な点が多い。本論文では、マウスの子宮内膜細胞における IGFBP3 や TGF α の役割と発現制御について解析を行った。

子宮内膜の上皮細胞と間質細胞において、IGF1 は DNA 合成を促進したが、IGFBP3 は IGF1 による DNA 合成の促進を抑制した。間質細胞に estradiol-17 β (E2) を投与すると、*Igf1* mRNA の発現が増加し、*Igfbp3* mRNA の発現が減少した。これらの結果から、子宮内膜間質細胞において、発情ホルモンは IGF1 の発現を高めると同時に IGFBP3 の発現を抑制し、IGF1 の増殖促進作用を増強すると考えられる。間質細胞に E2 または progesterone (P4) を投与すると、*Tgfa* mRNA の発現は促進されたが、両者を同時投与すると *Tgfa* mRNA の発現は変化しなかった。TGF α 投与によって上皮細胞と間質細胞の DNA 合成が促進され、E2 と P4 の同時投与においても間質細胞の DNA 合成が促進された。しかし、抗 TGF α 抗体によって TGF α の作用を阻害しても、E2 と P4 による DNA 合成の促進は阻害されなかった。間質細胞において TGF α 投与は *Igfbp3* mRNA の発現を減少させた。さらに、細胞外マトリックスを分解する matrix metalloproteinase (MMP) の発現を調べたところ、TGF α は *Mmp9* mRNA の発現を減少させ、*Mmp3* mRNA の発現を増加させた。間質細胞に上皮成長因子受容体阻害剤の AG1478 を投与すると、TGF α による *Igfbp3* mRNA 発現の抑制は回復したが、E2 による *Igfbp3* mRNA 発現の抑制は影響を受けなかった。一方、発情ホルモン受容体阻害剤の ICI182,780 を投与すると、E2 ならびに TGF α による *Igfbp3* mRNA 発現の抑制が回復した。以上の結果から、発情ホルモンは増殖促進因子である IGF1 の発現を高めるとともに、増殖抑制因子である IGFBP3 の発現を抑えることにより、IGF1 の増殖促進作用を増強するとともに、TGF α は IGFBP3 や MMP3, MMP9 の発現を調節し、子宮内膜細胞の増殖を制御すると推察される。IGFBP3 と TGF α は、マウス子宮内膜細胞の増殖を間接的に制御する因子であることが示唆された。

本研究により、マウス子宮内膜における IGFBP3 と TGF α の生理的意義が明らかになり、本研究成果は生殖生物学の研究の進展に貢献し高く評価できる。よって、学位審査委員会は本論文が博士の学位論文に値すると判定した。